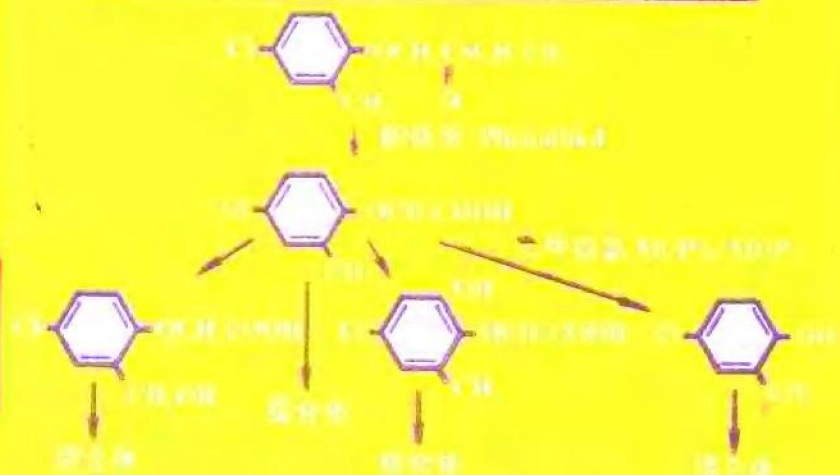


分子结构 ——与 色谱保留

王连生 支正良 高松亭 编



化学工业出版社

分子结构与色谱保留

王连生 支正良 高松亭 编

化学工业出版社

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

分子结构与色谱保留/王连生等编著. —北京: 化学工业出版社, 1994

ISBN 7-5025-1340-X

I. 分… II. 王… III. ①分子结构②色谱法 IV. 0561. 1
0657. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (94) 第 01556 号

责任编辑: 陈 丽

封面设计: 李 瑾

*

化学工业出版社出版发行
(北京市朝阳区惠新里 3 号)
化学工业出版社印刷厂印刷
三河前程装订厂装订
新华书店北京发行所经销

*

开本 787×1092 1/32 印张 13 1/2 字数 297 千字
1994 年 8 月第 1 版 1994 年 8 月北京第 1 次印刷

印 数 1—1,500

ISBN 7-5025-1340-X/X·9

定 价 15.10 元

前 言

近年来，分子结构与色谱保留定量相关的研究取得了令人瞩目的成就，之所以得到如此广泛的研究，有三个主要原因：色谱分离机理的解释；保留因子的预测；以及利用分子的物理的化学性质解释其反应性和生物活性。从文章发表的有关杂志可看出该领域涉及多学科的交叉，诸如色谱杂志，分析化学，物理化学，生物化学，药物化学以及环境化学等。

大家知道，在一定温度下，溶质在固定相及流动相中的分配有三个主要的变量需要测定：溶质的化学结构，流动相的物理化学性质，以及固定相的物理化学性质。在不同的色谱技术中，溶质的分配很容易根据其自由能来降释。

对于任一给定的溶质，其保留数据与固定相和流动相组成之间的相关很早就有报道，并得到化学热力学的理论处理，尽管如此，对于分子结构与保留指数的定量相关研究还有很多问题没有解决，或者说只是进行了探索性的研究。

众所周知，在过去的十几年中，不同化合物的结构-活性研究已经取得了突破性的进展，称之为定量结构-活性相关(QSAR)，在这方面工作的创始人要归之为 Hansch。但把 QSAR 作为一种方法学应用于分子结构-色谱保留定量相关(QSRR)研究还是近年的事，在最近几年内，已有近千篇文章发表，为了对这方面的工作进行综述和评价，Roman Kaliszan 于 1987 年写了一本“结构-色谱保留定量相关”的专著，对于物理化学，分析化学，药物化学以及环境化学起了重要的推动作用。

色谱技术对于研究定量结构-活性相关以及分子内相互作用是一理想的体系，在色谱过程中所有条件都可保持恒定，至少可以得到控制，因此，溶质则是该体系的唯一变量，所以，色谱技术可以提供大量准确的、重复的、有价值的数据，通过QSRR研究，还可提供一个设计分子结构的准确方法，进而为药物设计提供旁证。

为了正确了解色谱分离的基础，必需掌握溶质在固定相和流动相之间的相互作用原理，为此本书首先介绍了分子间相互作用的基本知识，并简述了色谱分配过程的理论。本书还对影响保留的因素，QSRR研究中的数学模型进行了讨论，并对作为保留描述符的拓扑指数进行了介绍。

为了使读者了解 QSRR 在预测理化参数中的应用，作者还增写了一章利用保留指数预测分配系数和溶解度的实际应用举例和理论推导。

本书的编写，得到国家自然科学基金委员会的支持。在编写过程中，张正教授于百忙之中审阅了全部书稿，在此表示感谢。

作 者

目 录

第一章 引论	1
第二章 色谱作用的特性	6
2.1 离子-偶极作用	7
2.2 偶极-偶极相互作用	8
2.3 偶极-诱导偶极相互作用	10
2.4 瞬时偶极-诱导偶极相互作用	11
2.5 氢键	14
2.6 电子对给体和电子对受体相互作用	15
2.7 憎溶剂相互作用	18
第三章 色谱分配过程的分子基础	24
3.1 Scott 的方法	25
3.2 Karger, Snyder 和 Eon 方法	33
3.3 Tijssen, Billiet 和 Schoenmarker 方法	39
3.4 Horváth, Melander 和 Molnar 方法	42
第四章 色谱保留指数的测定	49
4.1 气相色谱	49
4.1.1 多环芳烃 (PAH) 的结构与保留值的关系	53
4.2 高效液相色谱	60
4.2.1 多环芳烃的结构与液相色谱保留关系	69
4.2.2 反相高效液相色谱中溶质保留值与流动相组成的关系	77
4.3 薄层色谱和纸色谱	85
4.3.1 多环芳烃结构与纸色谱、薄层色谱保留值的关系	87
第五章 定量结构-保留关系分析方法学	101
5.1 多参数回归分析	102

5.2	相关分析的非参数从头计算法	108
5.3	主成分分析和因子分析	110
5.4	模式识别法	111
第六章	附加结构参数在 QSSR 中的应用	113
6.1	碳数	113
6.2	分子量与摩尔等张比容	118
6.3	摩尔体积	119
6.4	摩尔折光系数和极化率	128
第七章	溶质的特殊理化参数	134
7.1	偶极矩	134
7.2	电子取代常数	137
7.3	量子化学参数	141
7.4	QSRR 中的分子形状描述符	148
	附录一	160
	附录二	201
第八章	作为色谱保留描述符的拓扑指数	213
8.1	Wiener 指数	216
8.2	Hosoya 指数	216
8.3	分子连接性指数	218
8.4	拓扑学电子参数	221
8.5	保留指数与拓扑指数的线性关系	225
8.5.1	分子连接性指数与气相色谱保留值的关系	233
8.5.2	分子连接性指数与薄层色谱保留值的关系	242
8.5.3	分子连接性指数与液相色谱保留值的关系	245
第九章	多参数结构——色谱保留相关	259
9.1	结构碎片对色谱保留的贡献	259
9.2	理化参数作为 QSRR 方程的独立变量	268
9.3	应用非经验溶质结构描述符的多参数 QSRR	274
9.4	同时考虑流动相和固定相组分变化的 QSRR	298
第十章	因子分析在 QSRR 研究中的应用	318

第十一章 液相色谱保留数据与分配系数的关系	329
11.1 色谱参数和正辛醇-水分配系数实验值之间的相关关系	331
11.1.1 具有类辛醇性质的色谱系统	335
11.1.2 稳定的液相色谱分配系统	338
11.1.3 应用气-液色谱测定分配性质	358
11.2 取代基、碎片常数作为保留描述符	361
第十二章 色谱保留数据在定量结构-活性关系研究中的应用	367
第十三章 HPLC 保留指数法在估算有机物理化参数中的应用举例	380
13.1 HPLC 法测定 PAH 辛醇-水分配系数及其 对水溶解度的估算	380
13.1.1 实验部分	380
13.1.2 结果与讨论	384
13.1.3 结论	385
13.2 有机二元酸、碱污染物分配系数和酸常数同时测定 方法——HPLC 法	386
13.2.1 P 和 $[H^+]$ 相关方程的推导	387
13.2.2 实验部分	388
13.2.3 结果与讨论	389
13.2.4 结论	396
13.3 高效液相色谱法测定芳烃的活度系数及其在环境参数估算 中的应用	397
13.3.1 实验部分	397
13.3.2 结果与讨论	398
13.4 HPLC 法估算水溶解度和分配系数	403
13.4.1 溶解度的估算	404
13.4.2 分配系数的估算	416
参考文献	420

第一章 引 论

溶质结构与色谱保留定量关系的研究最早可以追溯至1949年。当时, Mantin 在一篇原始研究论文中提出, 取代基对溶质分配系数的影响主要取决于取代基的特性以及所使用的流动相和固定相, 与分子其它部分没有多少关系。自从色谱被正式投入实际应用以后, 人们对在某种程度上相互关联的溶质保留行为的某些规律逐步产生了较多认识。例如, 在色谱参数和同系物的碳原子数之间就具有简单而明显的线性关系。

Green 发现一些苯环型化合物中取代基使薄层色谱参数 $R_M = \log (1/R_f - 1)$ 的增量具有加和性这一现象之后, Iwasa 在1965年首次建议将色谱数据应用于定量结构-生物活性关系(QSAR)的研究。从此, 色谱保留被广泛地采纳并应用于生物活性的疏水性定量分析中。

在1977年发表的一些论文中, QSAR 方法开始被应用于一系列溶质的色谱保留数据分析。随后, 有关结构-保留相关的论文数目开始与日俱增。这应归功于个人计算机的普及和相应的统计计算程序的应用。同 QSAR 相类似, 定量结构-保留关系(QSRR)的概念已成为色谱科学一个新的研究分支领域。

色谱分析可用多种方法来改进。一种方法是改变固定相和/或流动相, 这种改进所造成的化合物相对保留值的改变, 可以当作定量评价这些化合物分子间热力学相互作用能力的资料来源; 另一种方法是选择一组合适的受试化合物, 在恒定条件下测定色谱数据, 或将得到的保留参数值校正至标准条件, 该方

法所得到的色谱数据差异可反映溶质结构的差异。通常在色谱保留数据和溶质结构之间的关系不能用严格的热力学原理来推导，这种关系属于所谓的超热力学模型。

正如 Praunitz 评价的那样：“经典热力学神圣而可尊，但实际上不适用。” Praunitz 建议应用分子热力学来解决实际问题，可把分子热力学当成是经典方法，统计热力学，分子物理和物理热力学的一个综合。要得到这种“产物”，一个途径是应用超热力学法。

超热力学这一术语的意思是超出热力学正常结构范围的科学，该方法与经典的热力学相似之处在于应用时不需弄清具体的微观机理。超热力学方法是具体模型与热力学原理的结合，由于它包括模型建立过程，这种方法缺少热力学的严格性，但它能提供用其它方法难以获得的信息。超热力学关系的表达方式线性自由能关系 (LFER)。尽管 LFER 并不是热力学的必然结果，但这种关系的存在说明在相关量之间存在着客观的联系。

通常，LFER 可当作反应物为同系物及反应条件相同的两个平衡常数对数之间的线性关系。因此，一个反应系列的速率或平衡常数的对数对另一个相关反应系列的对应常数作图，可得到一直线，其关系可表示如下：

$$\log k^B = m \log k^A + C \quad (1.1)$$

式中， k^A 和 k^B 分别为两个反应 A 和 B 系列的速率或平衡常数，A 和 B 的反应物结构变化或周围介质的变化相同。在表示 LFER 时，一种方便的方法是采用反应系列中所有成员与系列中参考物常数之比。因此，式 (1.1) 中的相关关系可以表示成：

$$\log (k_1^B/k_0^B) = m \log (k_1^A/k_0^A) \quad (1.2)$$

式中, k_0^A 和 k_0^B 是参考取代物或参考溶剂的常数。

相关分析中所使用的色谱保留参数, 一般认为同色谱分配过程中发生的自由能变化成比例关系。然而, 并非所有的色谱数据都适合于 QSRR 分析。正如大家熟知的自由能变化 (ΔG) 与焓 (ΔH) 和熵 (ΔS) 的关系遵从 Gibbs 方程:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (1.3)$$

式中, T 为温度。

对于真实的和模型系统之间的 LFER, 熵或焓的变化必须是恒定的, 或焓变化与熵的变化成线性关系:

$$\Delta H = \beta \Delta S + \Delta G_B \quad (\text{当 } T = B) \quad (1.4)$$

当一组化合物在一个特定的化学变化中存在焓-熵补偿时, 其 β 和 ΔG 的值恒定, β 被称为补偿温度。

为了表示在固定温度下等平衡 (isoequilibrium) 过程的自由能变化 (ΔG_T) 应用式 (1.3) 可以将式 (1.4) 改写成:

$$\Delta G_T = \Delta H \left(1 - \frac{T}{\beta} \right) + \frac{T\Delta G_B}{\beta} \quad (1.5)$$

在液相色谱中, 保留参数, 即所谓的容量因子 k' , 与键合溶质的热力学平衡常数 K 的关系为: $k' = \phi K$, 这里 ϕ 是柱的相比。色谱过程的自由能变化可以表示成:

$$\Delta G = -RT \ln K = -RT \ln (k'/\phi) \quad (1.6)$$

式中 R 为气体常数。将方程 (1.6) 代入方程 (1.3), 可得到下

列容量因子的表达式：

$$\ln k' = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln \phi \quad (1.7)$$

如果在所研究的温度范围内，过程的机理不变，而且焓为常数，由 $\ln k'$ 对 $1/T$ 的 Van't Hoff 图应为一直线。根据直线的斜率，可以估算溶质的焓变化 ΔH 。

如将方程 (1.5) 和 (1.6) 相互结合可以得到：

$$\ln k'_T = -\frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{\beta} \right) - \frac{\Delta G_\beta}{R\beta} + \ln \phi \quad (1.8)$$

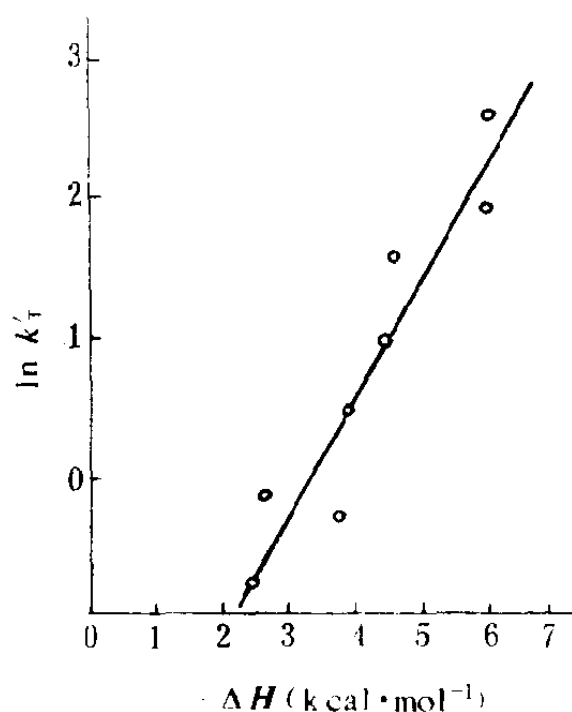


图 1.1 一组在不同反相 HPLC 系统上分离的芳香酸的
焓-熵补偿图

(引自 W. Melander, D. E. Campbell 和

Cs. Horváth, J. Chromatogr., 158, 213, 1978)

式中, k'_T 为温度 T 时的容量因子。根据方程 (1.8) 可推知, 当发生焓-熵补偿时, 在给定温度下, 各种溶质在不同条件下测得的 $\ln k'_T$ 对相应的焓变化作图, 可得一直线, 见图 1.1。

根据 $\ln k'_T$ 对 ΔH 的补偿图〔式 (1.8)〕的斜率可得到补偿温度 β 。如果不同色谱系统的 β 值接近于 95% 置信极限, 保留机理可以认为是相同的。

这里应该看到, 在报道的 QSRR 中, 绝大多数涉及的保留参数与用常规色谱法测得的相似。焓-熵补偿只在偶然条件下才需校正。就个别溶质在特殊条件下测定的色谱保留参数来说, 存在焓-熵补偿通常是合理的。然而, 大多数由 QSRR 方程推导的值与实验值大体上是一致的。

可以预期, QSRR 的研究还将继续深入, 并将越来越受到重视。

第二章 色谱作用的特性

在色谱分离过程中,溶质在流动相和固定相之间的分配,是由于溶质分子和两个相中的分子之间作用力所导致的。因此,如果能确定溶质分子和两相的作用特性,在给定的色谱系统中,就可以预测特定溶质的行为。对于气相色谱 (GC),这种情况较简单,因为在 GC 中,气相中作用比固定相中的作用要小。但这并不意味着 GC 中的载气是一种绝对惰性的介质。

是什么样的分子间作用特性决定色谱分离呢?当然,这种作用不会导致通过质子化,氧化,还原,配合作用或其它化学过程而使溶质分子发生化学变化。特别是在离子交换色谱中,决定分离的力是离子性的(但也包括其它作用力)。对于其它色谱技术,不包括发生离子间的库仑 (Coulomb) 力,但必须考虑下列几种常见的分子间作用力:偶极间定向作用,诱导,弥散,氢键和电子对供体-电子对受体作用以及憎溶剂作用。

分子间作用力,也称为 Van der Waals 力,是非专一性的。它不能完全饱和,由所谓的取向诱导和弥散力组成。这些力属于物理特性。而第二类力,由氢键力和电子对供体-受体作用力组成,具有化学特性,为专一性的取向作用力,可以饱和,并会产生等当点分子化合物。

在多数情况下,分子的势能 $V(r)$ 与分子间距离 r 的函数关系可以用经典的 Lennard-Jones 方程 (图 2.1) 表示:

$$V(r) = -\frac{a}{r^6} + \frac{b}{r^{12}} \quad (2.1)$$

式中, a 、 b 为常数, 幂指数 m 明显大于 6, 通常实验测得的 m 值在 9~12 之间。

正如式(2.1)所反映的, 近距离排斥力是主要的, 其特征至今还不清楚。分子间吸引力是低能量的。通常, Van der Waals “键” 的能量低于 1000~2000J/mol。在室温下, 热能大约为 2500J/mol。因此, 在电中性分子间, Van der Waals 作用不可能形

成稳定的化合物。一般, 弱作用发生在分子间, 即是在不同分子的某些部分之间的吸引力, 当然, 也可能是相同分子不同部分间的分子内吸引力。

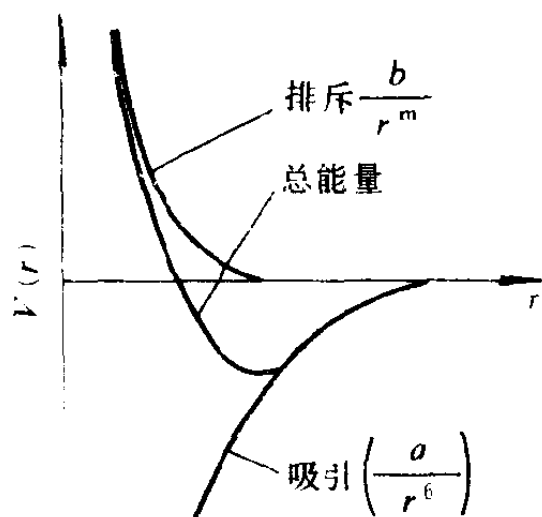


图 2.1 分子间作用势能与分子间距离的函数关系

2.1 离子-偶极作用

事实上, 在离子和具有永久偶极矩的电中性分子之间的库仑力不属于狭义的分子间力, 然而, 这种力对于特殊色谱过程可能有某些作用, 因此, 这里也加以考虑。

在两个电负性差别较大的原子之间形成的键中, 电子的不等价共享会导致键中电子几率向电负性较大的原子一边永久性地偏移。

在电中性分子中, 电荷的不对称分布会导致形成多极, 如偶极、四极和八极作用, 见图 2.2。多极的特征可以用多极矩来描述。如果分子偶极中两个数量相等, 但符号相反的电荷用 q 表示, 相隔距离为 d , 偶极矩可以表示成 $\mu = qd$ 。单位为库仑·米

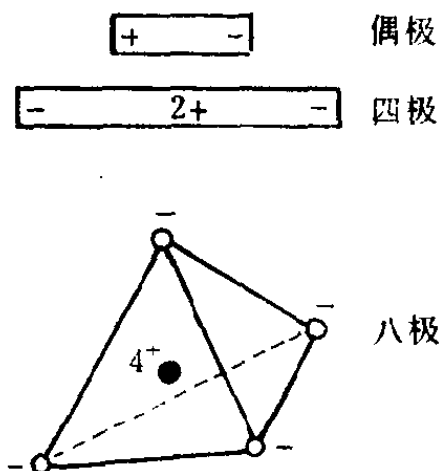


图 2.2 电中性分子中
不对称电荷分布

(cm)。例如，水的 $\mu = 6.07 \times 10^{-30}$ cm。

当偶极处于由离子产生的电场中时，其本身将会定向，偶极中与离子电荷相反的一头将指向离子，而另一个排斥端将远离离子。离子-偶极作用的势能 E_{i-d} 可以表示成：

$$E_{i-d} = -W^2 \frac{Z\mu \cos\alpha}{\epsilon r^2} \quad (2.2)$$

式中， z 是离子电荷， μ 是中性分子的偶极矩， r 是从离子到偶极中心的距离， α 是相对于连接离子和偶极中心直线的偶极角度。介质（溶剂）的相对介电常数 (ϵ) 越高，离子-偶极吸引作用的能量越低。因此，通过向水 ($\epsilon=81$) 中加入乙醇 ($\epsilon=27$)，可以减少 ϵ ，而增加静电作用，这种分子间作用与 ϵ 的依赖关系可以用来解释一些现象，例如，离子性晶体在有机溶剂中的溶解度较在水中低。式 (2.2) 中的系数 W ，取决于所应用的单位系统，对于 SI 单位系统， $W=1/4\pi\epsilon_0$ ，式中 $\epsilon_0=8.854 \times 10^{-12} \text{Fm}^{-1}$ 是在真空条件下的介电常数。

2.2 偶极-偶极相互作用

Van der Waals 相互作用通常被认为是由分子产生电场所导致的长距离力，场的类型取决于所考虑的分子是否形成稳定偶极（一般为多极的）或它们的电荷分布是否为球形对称的，因此，Van der Waals 相互作用可以分成三组：定向作用（Keesom 效应），诱导作用（Debye 效应）和弥散作用（London 效应）。

对于强极性分子，定向或偶极-偶极作用是主要特征。然而，

一般来说，定向作用的影响较加和性的弥散作用的影响要小。

定向作用涉及具有永久偶极矩 μ 的分子，当两个偶极分子相互之间可任意取向时，见图 2.3，吸引力与 $1/r^3$ 成比例， r 是偶极间的距离。如果所有偶极取向几率相等，吸引与排斥将相互抵消。但并非一个分子的每种定向与其它分子都具有相同的几率，与吸引有关的低能构型较高能排斥构型具有统计上的优先权。因此，依赖于温度的净吸引，可通过假定相对偶极定向为玻尔兹曼 (Boltzmann) 分布而计算得到。这里必须说明，随着温度的上升，能量优先的取向几率会下降，在较高温度下，所有的偶极取向数目均相同，势能为 0。

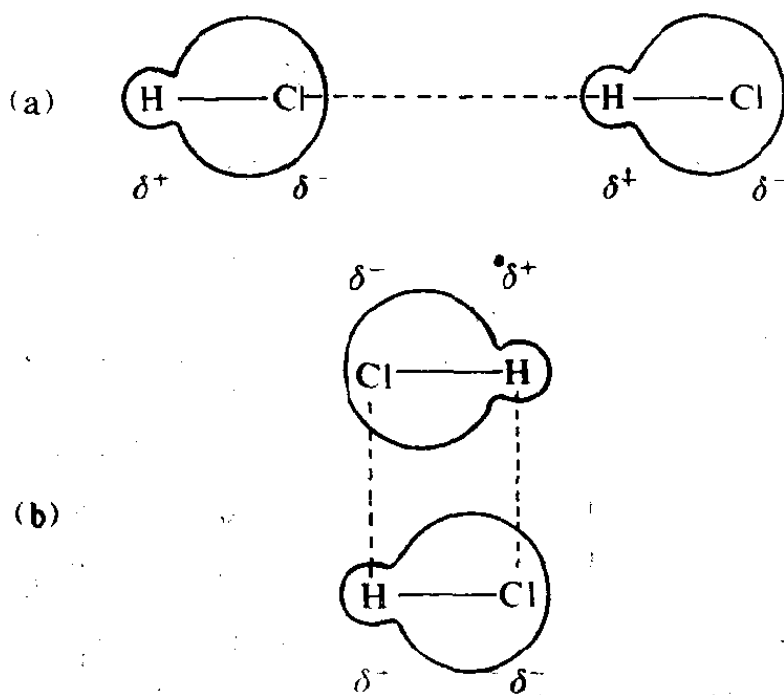


图 2.3 两个 HCl 分子的偶极-偶极吸引：

(a) “头-尾”排列；(b) 逆平行排列。

在偶极矩为 μ_1 和 μ_2 的分子之间，偶极-偶极作用的势能 E_{d-d} (不考虑多极) 可以表示成：